

## Macroprolactinemia의 임상적 특징

서울대학교 의과대학 내과학교실

최영주 · 강준구 · 김성연 · 홍의실 · 김상완 · 신찬수 · 김성연 · 조보연 · 이흥규

### The Clinical Characteristics of Macroprolactinemia

Young Ju Choi, Jun Goo Kang, Sung Yeon Kim, Eui Sil Hong, Sang Wan Kim  
Chan Soo Shin, Seong Yeon Kim, Bo Youn Cho, Hong Kyu Lee

*Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine,  
Seoul National University Hospital Seoul, Korea*

### ABSTRACT

**Background:** Prolactin has been identified by gel chromatography to exist in three different forms in human serum; monomeric prolactin (molecular mass 23 kDa), big prolactin (molecular mass 50~60 kDa) and big big prolactin, otherwise known as macroprolactin (molecular mass 150~170 kDa). The predominance of macroprolactinemia has long been known in idiopathic hyperprolactinemic patients with maintained fertility. In recent reports, 24% of microprolactinoma patients showed no menstrual disturbances, which was suggestive of macroprolactinemia. The purpose of this study was to evaluate: (1) the frequency of macroprolactinemia among idiopathic hyperprolactinemia and prolactinoma patients, (2) the difference in the clinical characteristics between hyperprolactinemia, with and without macroprolactinemia, among idiopathic hyperprolactinemia and prolactinoma patients, and (3) the follow-up prolactin level using the bromocriptine response.

**Methods:** We retrospectively analyzed the clinical characteristics and prolactin levels in 43 idiopathic hyperprolactinemia and 51 prolactinoma patients with a poor bromocriptine response. Macroprolactinemia was identified by the prolactin recovery of < 40% using the polyethylene glycol (PEG) precipitation test.

**Results:** (1) Of the 43 idiopathic hyperprolactinemia and 51 prolactinoma patients, 17 (39.5%) and 9 (17.6%), respectively, were macroprolactinemic ( $P < 0.05$ ).

(2) Among the idiopathic hyperprolactinemia patients, galactorrhea combined with amenorrhea was significantly less frequent ( $P < 0.05$ ), with the 1- and 2-year follow-up prolactin levels being significantly higher in those with macroprolactinemia than monomeric prolactinemia ( $P < 0.05$ ).

(3) Among the prolactinoma patients, amenorrhea was significantly less frequent ( $P < 0.05$ ), but asymptomatic cases were more frequent in those with macroprolactinemia than monomeric prolactinemia ( $P < 0.05$ ). The 1- and 2-year follow-up prolactin levels were significantly higher in those with macroprolactinemia than monomeric prolactinemia ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** The screening of macroprolactinemia should be considered in idiopathic hyperprolactinemia and prolactinoma patients with a poor bromocriptine response (J Kor Soc Endocrinol 20:216~223, 2005).

**Key Words:** Macroprolactinemia, Idiopathic hyperprolactinemia, Prolactinoma

접수일자: 2005년 1월 31일

통과일자: 2005년 3월 16일

책임저자: 김성연, 서울대학교 의과대학 내과학교실

## 서 론

혈중의 프로락틴은 젤 크로마토그래피 (gel chromatography) 상으로 3가지 형태로 분리된다. 가장 흔한 형태는 85~95%를 차지하는 분자량 23 kDa의 단량체 프로락틴 (monomeric prolactin, 이하 monomeric-PRL)이고 10% 이하에서 분자량 50~60 kDa의 big prolactin 으로 존재한다. 드물지만, 어떤 경우에는 분자량 150 kDa 이상의 큰 크기로 존재할 수 있고 이를 소위 big-big prolactin, 혹은 macroprolactin (이하 macroPRL)이라고 하며[1,2], 아직까지 확실하지 않지만 프로락틴과 항프로락틴 자가항체의 복합체로 이해되고 있다[3~6]. Macro-PRL이 혈중 프로락틴 중 60% 이상을 차지할 때 macroprolactinemia라고 한다[7,8].

Macro-PRL은 큰 분자량 때문에 모세혈관 투과성이 낮고 표적 수용체에 접근하기 어려워서 그 생물학적 활성도가 거의 없고[3,9] bromocriptine에 대한 반응도 낮은 것으로 알려져 있다[4,7]. 고프로락틴혈증을 보이거나 전형적인 증상을 동반하지 않는 환자에서 이러한 macro-PRL의 존재가 처음으로 보고되었고[10] macroprolactinemia는 원인을 뚜렷하게 찾을 수 없는 특발성 고프로락틴혈증의 중요한 원인으로 대두되고 있다[11,12,13]. 이전의 많은 연구들에 의하면 고프로락틴혈증 환자에서 macroprolactinemia의 빈도수는 9~26% 정도로 알려져 있으며[11~16], 최근에는 프로락틴분비선종 환자에서도 보고된 바가 있다[16]. Pierluigi 등[17]은 프로락틴분비미세선종의 24%에서 월경 이상을 비롯한 고프로락틴혈증의 전형적인 증상을 보이지 않았으며 이는 macroprolactinemia의 가능성을 시사한다고 하였다. 또한, 프로락틴분비선종 환자 중 일부에서 적절한 약물 복용에도 불구하고 프로락틴 수치가 정상화되지 않고 임상 증상 역시 뚜렷하지 않은 경우 macroprolactinemia의 가능성을 생각해 볼 수 있다.

Macroprolactinemia의 진단은 원칙적으로 gel chromatography 상 macro-PRL의 분획을 확인하는 것이나[2] 이 방법은 임상적으로 적용하기에 한계가 있었다. 큰 분자량의 단백질을 침전시키는 성질을 이용한 polyethylene glycol (PEG) 침전법은 간단하면서도 그 결과가 gel chromatogr-

aphy와 잘 일치하는 것으로 알려져 최근 선별 검사로 많이 이용되고 있다[15,18~22].

본 연구는 PEG 침전법을 이용하여 특발성 고프로락틴혈증 환자와 프로락틴분비선종으로 진단받고 치료 중이지만 관해가 오지 않은 환자에서 macroprolactinemia의 빈도를 알아보고, macroprolactinemia 환자의 임상적 특징 및 bromocriptine 치료 반응을 확인하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2003년 8월부터 2004년 8월까지 서울대학교병원에서 고프로락틴혈증 환자 중 특발성 고프로락틴혈증으로 진단받았거나 프로락틴분비선종으로 치료 후 추적 관찰 중인 환자 94명을 대상으로 이들의 임상 기록을 후향적으로 분석하였다. 대상자들은 정상적인 신장, 갑상선, 간기능을 보이며 혈중 프로락틴 수치를 상승시킬 수 있는 약물을 복용하지 않은 사람들이었다. 터어키안 자기공명영상 혹은 전산화 단층 촬영에서 정상 소견을 보이고 프로락틴 수치를 상승시킬 수 있는 다른 이유가 없는 43명의 환자를 특발성 고프로락틴혈증 환자로 하였다. 프로락틴분비선종 환자의 경우는 뇌하수체 거대 또는 미세선종의 소견을 보이면서 수술 후 조직 소견이나 임상적 소견으로 진단받고 수술이나 약물로 치료 중이지만 관해가 오지 않은 51명의 환자를 대상으로 하였다. 그러나, 프로락틴분비선종 환자 중 측정 당시 프로락틴 수치가 150 ng/mL을 초과한 경우는 혈중 60% 이상이 macroprolactinemia이라 하더라도 monomeric-PRL 수치 자체가 정상 범위를 벗어나게 되므로 대상에서 제외하였다. 대상이 되는 특발성 고프로락틴혈증 환자군과 프로락틴분비선종 환자군 사이에 성별, 나이, 측정 당시 프로락틴 수치, 경과 관찰 기간 등은 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

### 2. 연구방법

#### 1) Macroprolactinemia의 진단-PEG 침전법

200 µL의 25% PEG (분자량 6000kDa) 용액과 동량의 환자의 혈청을 섞고 30분간 원심분리하였다 (×1500). 침전

Table 1. Clinical Characteristics of Study Subjects

	idiopathic hyperprolactinemia (n=43)	prolactinoma (n=51)	P-value
Sex ratio (F/M)	37/6	42/9	NS
Age (year)	40.0 ± 10.3	38.0 ± 10.4	NS
Prolactin (µg/liter)	59.1 ± 49.1	64.9 ± 10.3	NS
Follow up duration (month)	31.1 ± 24.7	47.9 ± 38.2	NS

values are mean ± SD.

NS: not significant

전과 후의 상층액에서 프로락틴 수치를 측정하여 프로락틴 회복률 (prolactin recovery ratio)을 구하였고 [프로락틴회복률 (prolactin recovery ratio) = PEG 침전 후 상층액의 프로락틴 수치/PEG 침전 전 프로락틴 수치  $\times 100$ ], 3번 반복 측정하여 이 수치가 40%보다 낮은 경우 (즉, macro-PRL이 60% 이상인 경우)를 macroprolactinemia로, 50%보다 높은 경우를 monomeric prolactinemia로 분류하였고 그 사이의 수치를 보이는 환자는 분석에서 제외하였다. 검사간 분산계수 (the inter-assay coefficients of variance)와 검사내 분산계수 (the intra-assay coefficient of variance)는 각각 5.6%, 6.8%였다.

## 2) 프로락틴 측정법

모든 환자에게서 치료 전후의 혈중 프로락틴 수치를 방사면역법 (Radio immuno assay, RIA)을 이용하여 정량 분석하였다 (DPC IRMA kit, USA). 고프로락틴혈증은 2번 이상 검사한 혈중 프로락틴 수치가 25 ng/mL를 초과한 경우로 하였다.

## 3) 통계

모든 자료의 결과는 평균  $\pm$  표준편차로 표시하였고, 통계적 분석은 SPSS (Statistical Packages for Social Science) version 11.0을 이용하였다. 특발성 고프로락틴혈증 환자군과 프로락틴분비선종 환자군 안에서 macroprolactinemia군과 monomeric prolactinemia군의 임상적 특징의 비교는 student t-test와 chi-square test를 이용하여 검정하였으며 통계적 유의수준은  $P < 0.05$ 로 하였다.

## 결 과

전체 고프로락틴혈증 환자 94명 중 프로락틴회복률이 40% 미만으로 낮은 macroprolactinemia군은 26명 (27.7%)이었다. 43명의 특발성 고프로락틴혈증 환자 중 17명 (39.5%)이 macroprolactinemia이었던 반면, 프로락틴분비선종 환자 51명중 9명 (17.6%)이 macroprolactinemia로 특발성 고프로락틴혈증 환자군에서 그 빈도가 유의하게 높았다 ( $P < 0.05$ ).

특발성 고프로락틴혈증 환자를 대상으로 하였을 때 macroprolactinemia군과 monomeric prolactinemia군 사이에 성별, 연령, 초기 프로락틴 수치에 있어서 유의한 차이는 없었다. 임상 증상에 있어서 두 군 사이에 유루증과 무월경 각각의 빈도는 차이가 없었으나 무월경과 유루증이 동반된 빈도는 macroprolactinemia군에서 유의하게 낮았다 ( $P < 0.05$ ). 1년, 2년 후 추적 프로락틴 수치의 기저치에 대한 비율은 macroprolactinemia군에서 각각  $100.1 \pm 58.5\%$ ,  $70.5 \pm 3.8\%$ , monomeric prolactinemia군에서  $36.1 \pm 29.8\%$ ,  $38.1 \pm 15.9\%$ 로 macroprolactinemia군에서 유의하게 높았다 ( $P < 0.05$ ) (Table 2). 특발성 고프로락틴혈증 환자들 중 macroprolactinemia군의 52.9%, monomeric prolactinemia군의 40.0%만이 bromocriptine치료를 받았으며 치료를 받은 환자들의 6개월 후 추적 프로락틴 수치의 기저치에 대한 비율은 macroprolactinemia군에서  $115.2 \pm 38.6\%$ , monomeric prolactinemia군에서  $45.8 \pm 24.8\%$ 로 macroprolactinemia군에서 monomeric prolactinemia군에 비해 유의하게 높았다 ( $P < 0.05$ ) (data not shown). 특발성 고프로락틴혈증 환자들 중 치료없이 경과 관찰한 환자들의 6개월 후 추적 프로락틴 수치의 기저치에 대한 비율도 마찬가지로 macroprola-

**Table 2.** Comparison of Clinical Characteristics and Prolactin Level Between Macroprolactinemia and Monomeric Prolactinemia Among the Patients of Idiopathic Hyperprolactinemia

	Macroprolactinemia (n=17)	Monomeric prolactinemia (n=10)	P-value
Sex ratio (F/M)	15/2	9/1	NS
Age (year)	$38.4 \pm 10.5$	$38.0 \pm 10.4$	NS
Galactorrhea (%)	60.0% (9/15)	88.9% (8/9)	NS
Amenorrhea (%)	6.7% (1/15)	33.3% (3/9)	NS
G+A (%)	0% (0/15)	33.3% (3/9)	< 0.05
No symptoms	33.3% (5/15)	11.1% (1/9)	NS
basal prolactin ( $\mu$ g/liter)	$70.6 \pm 60.9$	$45.4 \pm 21.4$	NS
Bromocriptine Tx (%)	52.9% (9/17)	40.0% (4/10)	NS
Bromocriptine dose (mg/day)	$3.0 \pm 1.1$	$3.4 \pm 2.2$	NS
1-yr follow-up prolactin (% of basal)	$100.1 \pm 58.5$	$36.1 \pm 29.8$	< 0.05
2-yr follow-up prolactin (% of basal)	$70.5 \pm 3.8$	$38.1 \pm 15.9$	< 0.05

values are mean  $\pm$  SD.

NS: not significant

G + A: galactorrhea+amenorrhea

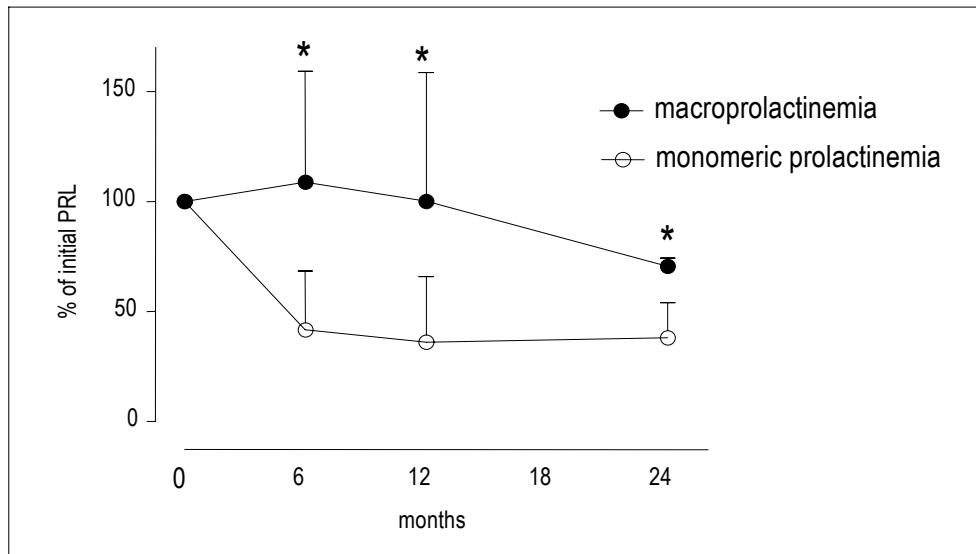
**Table 3.** Comparison of Clinical Characteristics and Prolactin Level Between Macroprolactinemia and Monomeric Prolactinemia Among the Patients of Prolactinoma

	Macroprolactinemia (n=9)	Monomeric prolactinemia (n=32)	P-value
Sex ratio (F/M)	6/3	25/7	NS
Age (year)	36.9 ± 10.5	35.6 ± 13.5	NS
Galactorrhea (%)	83.3% (5/6)	68.0% (17/25)	NS
Amenorrhea (%)	16.7% (1/6)	60.0% (15/25)	<0.05
G+A (%)	16.7% (1/6)	28.0% (7/25)	NS
No symptoms	16.7% (1/6)	0% (0/25)	< 0.05
basal prolactin (µg/liter)	67.0 ± 30.3	61.2 ± 36.6	NS
Bromocriptin Tx (%)	77.8% (7/9)	84.4% (24/32)	NS
Bromocriptin dose (mg/day)	8.9 ± 5.0	7.8 ± 6.7	NS
Surgery (%)	66.7% (6/9)	37.5% (12/32)	NS
1-yr follow-up prolactin (% of initial)	55.9 ± 41.9	25.4 ± 29.7	< 0.05
2-yr follow-up prolactin (% of initial)	29.7 ± 13.8	13.8 ± 11.8	< 0.05

values are mean ± SD.

NS: not significant

G + A: galactorrhea+amenorrhea



**Fig. 1.** Comparison of long-term follow-up of prolactin levels in macroprolactinemia with monomeric prolactinemia among the patients of idiopathic hyperprolactinemia (\*:  $P < 0.05$ )

ctinemia군에서  $106.9 \pm 63.5\%$ , monomeric prolactineemia 군에서  $37.8 \pm 27.5\%$ 로 macroprolactinemia군에서 monomeric prolactinemia군에 비해 유의하게 높았다 ( $P < 0.05$ ) (data not shown).

프로락틴분비선종 환자를 대상으로 하였을 때 macroprolactinemia군과 monomeric prolactinemia군 사이에 성별, 연령, 초기 프로락틴 수치, 유루증의 빈도는 차이가 없었으나 무월경의 빈도는 macroprolactinemia군에서 유의하게 적었다 ( $P < 0.05$ ). 이와 반대로, 무증상인 빈도는 macroprolactinemia군에서 유의하게 많았다 ( $P < 0.05$ ). Bromocri-

ptine 치료를 받은 빈도와 기간에 있어서 두 군 사이에 차이가 없었음에도 불구하고 1년, 2년 후 추적 프로락틴 수치의 기저치에 대한 비율은 macroprolactinemia군에서 각각  $55.9 \pm 41.9\%$ ,  $29.7 \pm 13.8\%$ , monomeric prolactinemia군에서  $25.4 \pm 29.7\%$ ,  $13.8 \pm 11.8\%$ 로 macroprolactinemia군에서 monomeric prolactinemia군에 비해 유의하게 높았다 ( $P < 0.05$ ) (Table 3). Bromocriptine 치료를 받은 환자들 중에서 6개월, 1년, 2년 후 추적 프로락틴 수치의 기저치에 대한 비율은 macroprolactinemia군에서 각각  $73.6 \pm 59.0\%$ ,  $77.4 \pm 38.1\%$ ,  $29.3 \pm 15.9\%$ , monomeric prolactinemia군에서

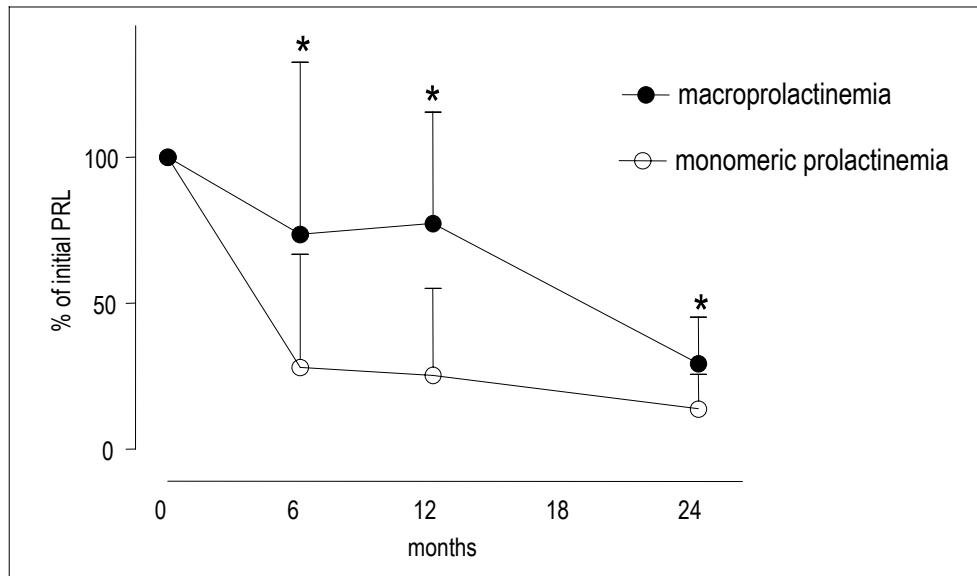


Fig. 2. Comparison of response of bromocriptine in macroprolactinemia with monomeric prolactinemia among the patients of prolactinoma (\*:  $P < 0.05$ )

$28.0 \pm 38.7\%$ ,  $25.4 \pm 29.7\%$ ,  $13.8 \pm 11.8\%$ 로 macroprolactinemia군에서 monomeric prolactinemia군에 비해 유의하게 높았다 ( $P < 0.05$ ) (Fig. 2).

## 고 찰

Macro-PRL은 혈청 내의 프로락틴 중 분자량 150 kDa 이상의, 소위 big-big prolactin을 말하며 이의 구조에 대해서는 아직까지 확실히 알려진 것은 없다. 최근까지 알려진 바로는 macro-PRL의 대부분은 프로락틴과 항프로락틴 자가항체의 복합체라고 생각되고 있다[3~6]. Jean 등[5]에 의하면 50명의 macroprolactinemia 환자 중 46명에게서 PRL-IgG 복합체의 존재를 확인했으며 PRL-IgG 복합체의 유무가 macroprolactinemia의 임상 증상과는 관련이 없으나 PRL-IgG 복합체가 생체 외 생물학적 활성도를 가질 수 있다고 하였다. Olukoga 등[20]은 증상을 일으키는 monomeric-PRL이 IgG와의 결합력에 따라 수시로 유리될 수 있으며 따라서 PRL-IgG 복합체가 활성형 PRL의 혈중 참고 역할을 할지 모른다고 하였다.

Macroprolactinemia에 대한 첫 언급은 1980년대부터 임상 증상이 없는 고프로락틴혈증이나 특발성 고프로락틴혈증에서 시작되었다[10]. 그러나 macroprolactinemia의 진단의 표준 방법인 gel chromatography는 까다롭고 시간과 비용이 많이 소요되기 때문에 임상적으로 사용하기에는 한계점이 있었다. 이에 macroprolactinemia는 임상적으로 크게 주목을 받지 못하다가 최근 PEG 침전법을 이용한 선별 검사가 가능해지면서 대규모의 많은 임상 연구가 이루어졌다[15,18~22]. PEG 침전법은 큰 분자량을 가지는 단백질을

침전시키는 성질을 이용하여 침전반응 후 상층액에서 프로락틴 수치를 방사면역법으로 측정하는 방법으로 그 결과가 gel chromatography의 결과와 잘 일치하는 것으로 알려져 있다[19,20,23,24]. PEG 침전 전후의 프로락틴 수치를 이용하여 프로락틴 회복률로 macroprolactinemia, monomeric prolactinemia의 두 군을 정의하게 되는데, 연구에 따라서는 불확실한 구간(gray zone)을 30~65%로 넓게 잡는 경우도 있었으나[22] 대부분의 저자들은 본 연구와 마찬가지로 프로락틴 회복률이 40%미만(즉, 60%이상이 macro-PRL)을 macroprolactinemia로, 50%보다 높은 경우를 monomeric prolactinemia로 분류하였고 그 사이의 gray zone은 제외하거나 gel chromatography로 확인할 것을 권유하였다[20~22].

고프로락틴혈증에서 macroprolactinemia의 빈도는 보고자마다 차이가 있지만 9~26% 정도로 알려져 있고[11,12,14,15] 최근 가장 큰 규모의 전향적 연구에 따르면 1,106명의 고프로락틴혈증 환자 중 gel chromatography로 확인된 macroprolactinemia 환자는 총 106명(10%)였으며, 이 중 187명의 특발성 고프로락틴혈증 환자 중에서 85명(45%)이 macroprolactinemia였다[25]. Macroprolactinemia의 빈도가 높아지면서 특발성 고프로락틴혈증 이외에도 프로락틴분비선종, 뇌하수체경 병변, 약물, 갑상선기능저하증 등 다른 질환에서도 발견되었다[5,16,21,25]. Jean 등[25]에 의하면 총 50명의 macroprolactinemia 환자 중 9명(18%)이 프로락틴 분비선종 환자였으며 Pierluigi 등[16]은 프로락틴분비 미세선종의 24%에서 월경이상을 비롯한 고프로락틴혈증의 전형적인 증상을 보이지 않았으며 이는 macroprolactinemia의 가능성을 시사한다고 하였다. 본 연구는 모든 고프로락틴혈

증 환자를 포함하지 않았기 때문에 macroprolactinemia의 전체 빈도를 알아볼 수는 없었으나 특발성 고프로락틴혈증 환자군의 39.5%에서 macroprolactinemia에 해당되어 이전 연구와 비슷한 결과를 얻었다. 프로락틴분비선종 환자군에서는 17.6%로 이전의 보고에 비해 높은 빈도를 보였는데 이것은 모든 프로락틴분비선종 환자를 대상으로 한 것이 아니라 macroprolactinemia의 가능성이 높은, 치료 후에도 관해가 오지 않았던 고프로락틴혈증을 보이는 환자만을 대상으로 했기 때문이라고 생각된다.

특발성 고프로락틴혈증 환자에서 macroprolactinemia군의 프로락틴 수치를 보았을 때 평균값이  $70.6 \pm 60.9 \mu\text{g/liter}$ 로 monomeric prolactinemia군 ( $45.4 \pm 21.4 \mu\text{g/liter}$ )에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다 ( $P = 0.13$ ). 이중 3명(여성)은 진단 당시 프로락틴 수치가 각각  $115.0 \mu\text{g/liter}$  (프로락틴회복률: 8.4%),  $183.3 \mu\text{g/liter}$  (프로락틴회복률: 9.7%),  $251.1 \mu\text{g/liter}$  (프로락틴회복률: 10.2%)로 매우 높았음에도 불구하고, 모두 월경장애를 보이지 않았으며 2명( $251.1 \mu\text{g/liter}$ ,  $115.0 \mu\text{g/liter}$ )은 고프로락틴혈증의 아무런 증상이 없었다. 따라서 높은 프로락틴 수치를 보이면서 고프로락틴혈증의 뚜렷한 임상 증상이 없는 특발성 고프로락틴혈증 환자에서 특히 macroprolactinemia의 가능성을 고려해 볼 필요가 있겠다. Suliman 등[23]은 특발성 고프로락틴혈증 뿐 아니라 모든 고프로락틴혈증 환자에서 고프로락틴혈증의 오진과 불필요한 검사를 피하기 위해서 macroprolactin의 선별검사는 필수적이라고 하였다.

Macroprolactinemia의 임상적 의미에 있어서는 아직까지 논란이 많은 부분이다. 초기에는 증상이 없고 병적 이환상태(morbidity)를 초래하지 않는 양성의 결과를 낳는다고 여겨져 왔으나[7,9,26] 최근 macroprolactinemia 환자 중 상당수에서 실제로 무월경, 유루증의 고프로락틴혈증의 임상 증상이 있었으며[13,23-25] bromocriptine 치료 후 호전되었다는 보고가 있다[25]. 본 연구 결과에 따르면 macroprolactinemia군과 monomeric prolactinemia군 간에 유루증 증상의 빈도는 차이가 없었으나, 특발성 고프로락틴혈증 환자군에서는 유루증과 동반된 무월경의 빈도가, 프로락틴분비선종 환자군에서는 무월경의 빈도가 각각 macroprolactinemia군에서 유의하게 낮았다. 대상 환자 수가 적기 때문에 단정적으로 말하기는 어려우나 macroprolactinemia군에서 고프로락틴혈증의 임상적 증상이 monomeric prolactinemia군에 비해 잘 나타나지 않으며 따라서 임상 증상이 경미한 고프로락틴혈증 환자에서 macroprolactinemia의 가능성을 염두에 두어야 하겠다. 그러나 이번 분석 결과와 마찬가지로 macroprolactinemia의 상당수에서 임상 증상을 나타내기 때문에 이의 임상적인 접근 방법과 치료의 필요성에 대해서는 아직 정해져 있지 않다.

Macro-RPL이 고프로락틴혈증으로 나타나는 기전에 대

한 가설로 첫째, PRL-IgG 복합체는 사구체 여과되지 않기 때문에 제거가 어렵다는 점, 둘째로는 monomeric-PRL에 비해 해당 수용체에 접근이 어려워 표적 장기에서 흡수 및 분해가 어렵다는 점, 셋째로는 뇌하수체나 시상하부의 자가조절기전에서 벗어날 수 있다는 점 등을 들 수 있다[8]. Naoiki[8]는 PRL-IgG 역가와 프로락틴 수치와의 유의한 양의 상관관계를 보였으며 dopamine과 bromocriptine의 프로락틴 억제 효과가 anti-PRL 자가항체를 가진 환자에서 느리고 불완전하게 나타남을 증명하였다. 본 연구에서도 bromocriptine 치료 반응을 비교하였을 때 프로락틴분비선종 환자 중 macroprolactinemia 환자군에서 bromocriptine 반응이 현저하게 낮은 것을 알 수 있었다.

결론적으로 고프로락틴혈증 환자에서 임상적으로 증상이 경미하면서 지속적으로 높은 프로락틴 수치의 상승을 보이는 특발성 고프로락틴혈증 환자나 적절한 약물 복용에도 불구하고 bromocriptine 치료 반응이 나쁜 프로락틴분비선종 환자의 경우 bromocriptine 저항성을 생각하기에 앞서 macroprolactinemia의 가능성을 염두에 두고 이에 대한 선별 검사가 필요할 것이다. 이에 따라 호르몬 재검사나 자기공명영상촬영등의 불필요한 시행을 피할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 문제점으로는 첫째, 후향적 연구로 macroprolactinemia의 자연 경과 관찰시 의견을 제시할 수 없었고 둘째, 전체 대상 환자가 적었다는 점 셋째, gel chromatography로 macro-PRL의 존재를 직접 확인 해보지 못했다는 점 등을 들 수 있다. 향후, 국내에서의 macroprolactinemia의 실제 빈도와 자연 경과에 대한 대규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**연구배경:** 프로락틴은 인체 내 혈중에서 세 가지 형태로 존재한다. 가장 흔한 형태의 23 kDa 크기의 monomeric prolactin, 50~60 kDa 크기의 big prolactin, 그리고 150~170 kDa의 매우 큰 분자량을 가지는 big big prolactin (또는 macroprolactin; macro-PRL)이다. 이 macro-PRL이 혈중 프로락틴의 대부분을 차지하게 되면 이를 macroprolactinemia라고 하며, 증상이 없는 특발성 고프로락틴혈증 환자에서 알려져 왔다. 최근 보고에 따르면, 프로락틴분비선종의 24%에서 월경 이상을 보이지 않으며 이는 macroprolactinemia의 가능성을 시사한다고 하였다. 본 연구는 특발성 고프로락틴혈증 환자와 치료 중이나 관해가 오지 않는 프로락틴분비선종 환자 중 macroprolactinemia의 빈도와, 임상적 특징, 그리고 bromocriptine 치료 반응의 차이를 알아보고자 하였다.

**방법:** 43명의 특발성 고프로락틴혈증 환자, 치료 중이나

관해가 오지 않는 51명의 프로락틴분비선종 환자를 대상으로 하여 후향적으로 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다. macroprolactinemia는 PEG 침전 후 프로락틴회복률이 40% 미만인 경우로 하였다.

**결과:** (1) 43명의 특발성 고프로락틴혈증 환자 중 17명 (39.5%)이, 프로락틴분비선종 환자 51명중 9명 (17.6%)이 macroprolactinemia로 특발성 고프로락틴혈증 환자군에서 프로락틴분비선종 환자군에 비해 그 빈도가 유의하게 높았다 ( $P < 0.05$ ).

(2) 특발성 고프로락틴혈증 환자 중에서는 macroprolactinemia군에서 유루증을 동반한 무월경의 빈도가 monomeric prolactinemia군에 비해 유의하게 낮았다 ( $P < 0.05$ ). 1년, 2년 후 추적 프로락틴 수치의 기저치에 대한 비율은 macroprolactinemia군에서 각각  $100.1 \pm 58.5\%$ ,  $70.5 \pm 3.8\%$ , monomeric prolactinemia군에서  $36.1 \pm 29.8\%$ ,  $38.1 \pm 15.9\%$ 로 macroprolactinemia군에서 monomeric prolactinemia군에 비해 유의하게 높았다 ( $P < 0.05$ ).

(3) 프로락틴분비선종 환자 중에서는 macroprolactinemia군에서 무월경의 빈도가 monomeric prolactinemia군에 비해 유의하게 낮았으며, 무증상인 경우는 반대로 유의하게 높았다 ( $P < 0.05$ ). 1년, 2년 후 추적 프로락틴 수치의 기저치에 대한 비율은 macroprolactinemia군에서 각각  $55.9 \pm 41.9\%$ ,  $29.7 \pm 13.8\%$ , monomeric prolactinemia군에서  $25.4 \pm 29.7\%$ ,  $13.8 \pm 11.8\%$ 로 macroprolactinemia군에서 monomeric prolactinemia군에 비해 유의하게 높았다 ( $P < 0.05$ ).

**결론:** 증상이 경미한 특발성 고프로락틴혈증 환자와 bromocriptine 반응이 낮은 프로락틴분비선종 환자에서 macroprolactinemia의 가능성을 염두에 두고 선별 검사를 시행해야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

1. Suh HK, Frantz AG: Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts. *J Clin Endocrinol Metab* 39:928-935, 1974
2. Smith CR, Norman MR: Prolactin and growth hormone: molecular heterogeneity and measurement in serum. *Ann Clin Biochem* 27:542-550, 1990
3. Covaco B, Leite V, Santos MA, Arranhado E, Sobrinho LG: Some forms of big big prolactin behave as a complex of monomeric prolactin with an immunoglobulin G in patients with macroprolactinemia or prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2342-2436, 1995
4. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H: Correlation of the antibody titers with

serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti-prolactin. *Eur J Endocrinol* 130: 438-445, 1994

5. Jean DS, Johan S, Brigitte V, Zeev B, Michal S, Paul D, Ellen A, Johan S, Peggy V, Robert H, Elisabeth HP: Clinical and biological characterization of macroprolactinemia with and without prolactin-IgG complexes. *Eur J Endocrinol* 149:210-217, 2003
6. Lindstedt G: Endogenous antibodies against prolactin: a 'new' cause of hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 130:429-432, 1994
7. Jackson RD, Wortasman J, Malarkey WB: Macroprolactinemia presenting like a pituitary tumor. *Am J Med* 78:346-350, 1985
8. Hattori N: Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 92:171-177, 2003
9. Sapin R, Kertesz G: Macroprolactin detection by precipitation with protein A-Sepharose: a rapid screening method compared with polyethylene glycol precipitation. *Clin Chem* 46:2022-2023, 2003
10. Whittaker PG, Wilcox T, Lind T: Maintained fertility in a patient with hyperprolactinemia due to big, big prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 53:863-866, 1981
11. Martin TL, Kim M, Malarkey WB: The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 60:855-858, 1985
12. Sluimer AV, Lappohn RE: Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 58:72-77, 1992
13. Rebecca D, Jackson, Jacobo W, William BM: Characterization of a large molecular weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses. *J Clin Endocrinol Metab* 61:258-264, 1985
14. Bjoro T, Morkrid L, Wergeland R: Frequency of hyperprolactinaemia due to large molecular weight prolactin (150~170kDa PRL). *Scand J Clin Lab Invest* 55:139-147, 1994
15. Leslie H, Courtney CH, Bell PM: Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *J Clin Endocrinol Metab* 87:581-588, 2002
16. Chantal M, Jacqueline T, Bruno C, Robert D, Bruno E: Macroprolactinaemia associated with prolactin adenoma. *Human Reproduction* 18:853-857, 2003
17. Pierluigi A, Costantino D, Alberto M: All the studies

- on hyperprolactinemia should not forget to consider the possible presence of macroprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 150:93-94, 2004
18. Fahie MN, Soule SG: Macroprolactinaemia: Contribution to hyperprolactinemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 34:252-258, 1997
19. Gilberto HV, Teresinla TT, Leda HO, Rui MB: Extensive experience and validation of polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. *Clin Chem* 44:1758-1759, 1998
20. Olukoga AQ, Kane JW: Macroprolactinemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol* 51:119-126, 1999
21. Erzsebet T, Zoltan L, Istvan S, Miklos IG, Pal K, Dominika S, Gabor LK: Macroprolactinemia. *Endocrine* 22:267-273, 2003
22. Abdulahab MS, Thomas PS, James G, Joseph M: Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. *Clin Chem* 49:1504-1509, 2003
23. Michael NF: Polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. *Clin Chem* 45:436-437, 1999
24. Fabio C, Dirk K, Bruno M: Macroprolactinaemia, the major unknown in the differential diagnosis of hyperprolactinaemia *Swiss Med Wkly* 131: 122-126, 2001
25. Sophie VK, Isabelle MR, Adel S, Ginette G, Sophie M, Alain E, Pierre MM, Philippe J, Thierry B: Macroprolactinemia revisited: A study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 87:581-588, 2002
26. William BM, Rebecca J, Jacobo W: Long-term assessment of patients with macroprolactinemia. *Fertil Steril* 40:413-418, 1988